

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Februar 2003 (27.02.2003)

PCT

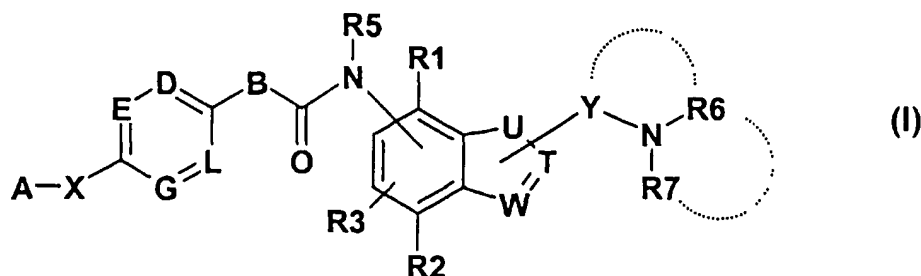
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/015769 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4045,
31/4184, C07D 209/08, 403/06, 235/06, 401/06,
413/06, 403/12, 401/12, 413/12, 417/12, 409/12, 405/06,
409/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08686

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. August 2002 (03.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 416.0 17. August 2001 (17.08.2001) DE(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht(72) Erfinder: SCHWINK, Lothar; Am Hintertor 2, 35260
Stadtallendorf (DE). STENGELIN, Siegfried; Sachsen-
ring 27, 65817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias; Im
Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE).Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: AMINOALKYL-SUBSTITUTED AROMATIC BICYCLIC COMPOUNDS, METHOD FOR THE PRODUCTION
THEREOF AND THEIR USE AS MEDICAMENTS(54) Bezeichnung: AMINOALKYL SUBSTITUIERTE AROMATISCHE BICYCLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-
LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to aminoalkyl-substituted aromatic bicyclic compounds and to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives. Disclosed are compounds of formula (I), wherein the radicals have the meaning cited in the description. Further disclosed are the physiologically acceptable salts of said compounds and to a method for the production thereof. Said compounds can be suitably used as anorectic drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Aminoalkyl substituierte aromatische Bicyclen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 03/015769 A1

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

1

Beschreibung

Aminoalkyl substituierte aromatische Bicyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Aminoalkyl substituierte aromatische Bicyclen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

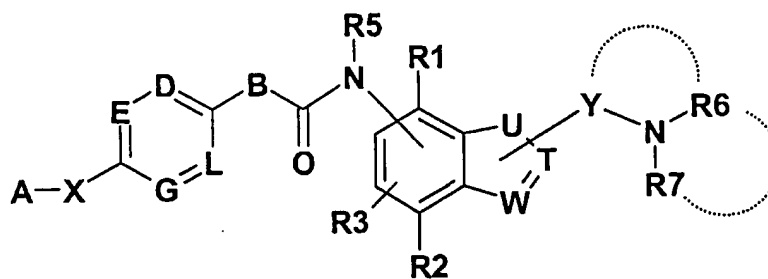
Es sind bereits strukturähnliche nichtaromatische Bicyclen mit pharmakologischer

10 Wirkung im Stand der Technik beschrieben (wie zum Beispiel in WO 01/21577).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas geeignet sind.

15

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

20

worin bedeuten

A (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

3-12 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein oder mehrere

25

Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN,

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

2

(C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

X eine Bindung, C(R8)(R9), C(OR10)(R11), O, N(R12), S, SO, SO₂, CO₂;
5

R8, R9, R10, R11, R12 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

D N, C(R41);

10 E N, C(R42);

G N, C(R43);

L N, C(R44);
15

R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
Alkoxyalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-
20 Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, -O-(C₀-C₈)-Alkylen-
Aryl, S-Aryl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21),
ein 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen;

25 R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

oder R13 und R14 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-
Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

30

R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

3

oder R15 und R16 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

5 R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

B N(R24), O;

10

R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15 W N, C(R25);

R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, eine Bindung zu Y;

T N, C(R26);

20

R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, eine Bindung zu Y;

U O, S, N(R27), -C(R30)=N-, -N=C(R31)-;

25 R27, R30, R31 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;

Y (C₁-C₈)-Alkylen, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O, S, SO, SO₂, C(R32)(R33), CO, C(R34)(OR35) oder N(R36) ersetzt sein können;

30

R32, R33, R34, R35, R36 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

4

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

5 oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-8 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O, N oder S ersetzt sein können und der 3-8 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

10

R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

A

(C₂-C₇)-Alkyl, (C₀-C₃)-Alkylen-Aryl;

20

4-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 4-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), O-(C₁-C₆)-Alkyl, oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

25

X

eine Bindung, C(R8)(R9), O, N(R12), S, SO₂;

R8, R9, R12 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30 D

N, C(R41);

E

N, C(R42);

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

5

G N, C(R43);

L N, C(R44);

5 wobei die Gesamtzahl der durch D, E, G und L definierten Stickstoffatome 0, 1 oder 2 beträgt;

R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander

10 H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, -O-(C₀-C₃)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21);

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

15

oder R13 und R14 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

20 R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

oder R15 und R16 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

25 R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

B N(R24), O;

30

R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

6

- R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- W N, C(R25);
- 5 R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- T C(R26);
- R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, eine Bindung zu Y;
- 10 U O, S, N(R27), -N=C(R31)-;
- R27, R31 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;
- 15 Y (C₁-C₄)-Alkyl, worin ein Kohlenstoffatom durch SO₂, C(R32)(R33), CO oder N(R36) ersetzt sein kann;
- R32, R33, R36 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- 20 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-7 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere
- 25 Kohlenstoffatome durch O, N oder S ersetzt sein können und der 4-7 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;
- R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

7

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

5 A (C₃-C₇)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl;
5-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der 0, 1 oder 2
Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 5-10
gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, (C₁-C₆)-
Alkyl, Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

10 X eine Bindung, C(R8)(R9), O, N(R12);

R8, R9, R12 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15 D N, C(R41);

E N, C(R42);

G N, C(R43);

20

L N, C(R44);
wobei die Gesamtzahl der durch D, E, G und L definierten
Stickstoffatome 0 oder 1 beträgt;

25 R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander

H, F, Cl, CF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, -O-(C₀-C₃)-Alkylen-Aryl, N(R13)(R14), COO-(C₁-C₆)-
Alkyl, CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21);

30 R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

8

R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

5

B N(R24);

R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

10 R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

W N, C(R25);

R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15

T C(R26);

R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;

20 U O, S, N(R27);

R27 H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;

Y (C₁-C₃)-Alkylen, worin ein Kohlenstoffatom durch SO₂, C(R32)(R33) oder
25 CO ersetzt sein kann;

R32, R33 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

30 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

9

oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O oder N ersetzt sein können und der 5 oder 6 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl,
5 CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

15

Die Alkyl-, Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R25, R26, R27, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43 und R44 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert
20 sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter dem Begriff "Ring" wird eine cyclische Struktur verstanden, die entweder aromatisch, teilweise gesättigt oder vollständig gesättigt sein kann.

25 Zur Illustration der optionalen Ringbildung von R6, Y und dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, können die Beispiele 6 und 16 herangezogen werden, ohne die oben gegebene allgemeine Beschreibung einzuschränken.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit
30 gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

10

Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-,
5 Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

10

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

15

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven
20 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst
25 wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen
30 der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

11

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 5 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg
- 10 (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter,
- 15 enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die
- 20 vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein,
- 25 in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen
- 30 können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

12

wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale,
5 rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und
10 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

15

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in
20 einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-
25 meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren
30 zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

13

und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

5

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten

10 Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers

15 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen

20 enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren

25 herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl

30 vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

14

Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische
5 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration
10 beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den
15 Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren
20 gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus
25 des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur
30 Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

15

Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

5

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und

10 Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

15 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivoren der Insulin

20 Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-

25 Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

16

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Gliclazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in

- 5 Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon,

- 10 Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose

- 15 verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliclazid oder Repaglinid.

- 20 Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlipidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

- 25 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 30 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

17

Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, 5 Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-10 Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR- β -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadiposium Leptin oder modifiziertes Leptin.

15 Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Sibutramin oder die 20 mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadiposium Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder 25 mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nifedipin, Isradipin, Nimodipin, 30 Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

18

Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
5 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach
10 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit
15 den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

19

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [ml]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [ml]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
Beispiel 1	30	5/2,28	5/3,26	30
Beispiel 4	10	5/ 2,74	5/ 4,44	38

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute anorektische Wirkung zeigen.

- 5 In zwei gleichzeitig erschienenen Artikeln in Nature (Nature 400, 261-264, 1999; Nature 400, 265-269, 1999, siehe Anlage) wurde separat von zwei Arbeitsgruppen ein hochspezifischer Rezeptor für das Melanin-Concentrating-Hormone (MCH) beschrieben. MCH übernimmt wichtige Funktionen bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme. Verbindungen die auf den MCH-Rezeptor wirken, besitzen daher
- 10 eine anorektische Wirkung und sind zur Behandlung von Obesitas geeignet. Die Prüfung auf anorektische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde daher wie folgt durchgeführt.

15 Funktionelle Messungen zur Ermittlung von IC50-Werten

- Die Klonierung der cDNA für den humanen MCH-Rezeptor, Herstellung einer rekombinanten HEK293-Zelllinie, welche den humanen MCH-Rezeptor exprimiert, sowie funktionelle Messungen mit der rekombinanten Zelllinie erfolgten sinngemäß wie
- 20 von Audinot et al. (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001) beschrieben. Im

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

20

Unterschied zur Literaturstelle wurde jedoch für die Konstruktion des Expressionsvektors das Plasmid pEAK8 der Fa. EDGE Biosystems (USA) verwendet. Als Wirt für die Transfektion diente eine transformierte HEK-Zelllinie namens „PEAK Stable Cells“ (ebenfalls von EDGE Biosystems). Die funktionellen Messungen des

5 zellulären Calciumflusses nach Agonistenzugabe (MCH) in Gegenwart von erfindungsgemäsem Ligand erfolgten mit Hilfe des FLIPR-Gerätes der Fa. Molecular Devices (USA), unter Verwendung von Vorschriften des Geräteherstellers. Die Ergebnisse aus dem zellulären Assay sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2:

Beispiel	IC ₅₀ / μ M
1	0,15
2	0,15
3	0,29
4	0,13
5	0,50
6	2,34
7	0,45
8	1,90
9	0,10
10	0,11
11	0,14
13	2,50
14	0,30
15	0,18
16	0,33
17	2,14
18	1,04
19	0,70
22	4,42
24	0,86
26	0,92

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

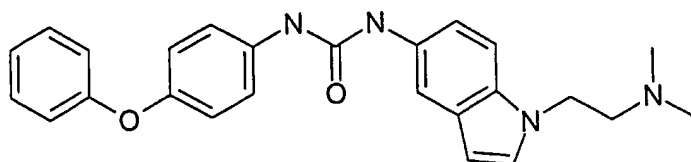
21

29	2,91
33	1,24
63	0,57
65	0,50
71	2,65
72	0,32
73	0,14
76	4,25
77	0,70
78	2,75
79	2,13
80	3,36
81	2,69
84	0,40
86	2,78
105	1,0
106	0,20
107	1,0
108	0,43
109	1,29

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel 1

- 5 1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



WO 03/015769

PCT/EP02/08686

22

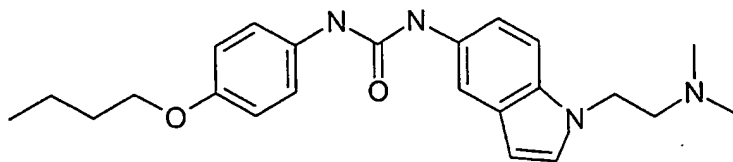
Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 1-Dimethylamino-ethyl-5-aminoindol (6.30 g) in Dimethylformamid (50 mL) wurde mit Carbonyldiimidazol (5.12 g) versetzt. Nach 10 Minuten wurde 4-Aminodiphenylether (5.84 g) zugesetzt und die Reaktionsmischung für 2 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktion mit

5 Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 414.15 ($C_{25}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 415 ($M+H^+$).

10

Beispiel 2

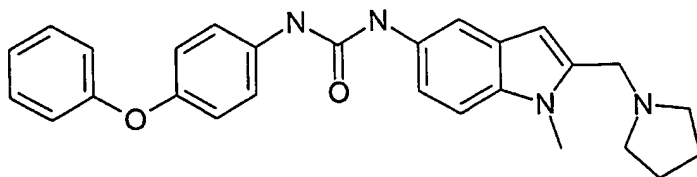
1-(4-Butoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff



- 15 Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 4-Butoxyanilin und 1-Dimethylamino-ethyl-5-aminoindol hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 ($C_{23}H_{30}N_4O_2$); MS (ESI): 395 ($M+H^+$).

Beispiel 3

20 1-(1-Methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 4-Aminodiphenylether und 1-Methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol-5-ylamin hergestellt. Man erhielt so das

- 25 Produkt mit dem Molekulargewicht 440,55 ($C_{27}H_{28}N_4O_2$); MS (ESI): 441 ($M+H^+$).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

23

1-Methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol-5-ylamin

Eine Suspension von 1-Methyl-5-nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol (150 mg), Ethanol (2 mL) und Palladium(II)-hydroxid auf Kohle (20%, 30 mg) wurde mit Ameisensäure (0,11 mL) versetzt und für 5 Minuten auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter
5 Gasentwicklung wurde noch 20 Minuten gerührt und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und zwischen gesättigter Natriumcarbonatlösung und Methyl-tert.-butylether verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 229,33 ($C_{14}H_{19}N_3$); MS (ESI): 230 ($M+H^+$).

10

1-Methyl-5-nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von (1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methanol (121 mg) in Dichlormethan (10 mL) und Triethylamin (0,17 mL) wurde tropfenweise mit Mesylchlorid (92 mg) versetzt. Nach 15 Minuten wurde Pyrrolidin (142 mg) zugesetzt
15 und die Lösung anschließend bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chormatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat / Triethylamin 99:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 259,31 ($C_{14}H_{17}N_3O_2$); MS (ESI):
20 260 ($M+H^+$).

(1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methanol

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (50 mL) wurde innerhalb von 20 Minuten Schwefelsäure (96%ig, 0,64
25 mL) getropft. Nach 20 Minuten wurde eine Lösung von 1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (1,85 g) in Tetrahydrofuran (40 mL) zugetropft. Nach 30 Minuten wurde Wasser (2 mL) zugegeben. Nach 30 Minuten wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chormatographie an Kieselgel (Eluent: n-Heptan/Ethylacetat 3:2) gereinigt. Man
30 erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 206,20 ($C_{10}H_{10}N_2O_3$); MS (ESI): 207 ($M+H^+$).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

24

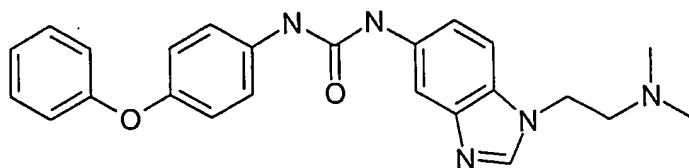
1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester

Eine Suspension von 5-Nitro-1H-indol-2-carbonsäureethylester (2,34 g), Kaliumcarbonat (3,45 g), Methyljodid (2,13 g) und Acetonitril (30 mL) wurde für 6 Stunden bei 60 °C gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zugesetzt und das ausgefallene Produkt durch Filtration isoliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 248,24 ($C_{12}H_{12}N_2O_4$); MS (ESI): 249 ($M+H^+$).

Beispiel 4

1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

10



Eine Lösung von 1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (50 mg) in Dichlormethan (10 mL) und Eisessig (1 mL) wurde mit Zinkstaub (250 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde das anorganische Material über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Natriumcarbonatlösung (10%ig) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (5 mL) und Ethanol (5 mL) aufgenommen und mit Dimethylformamiddimethylacetal (0,3 mL) und Ameisensäure (0,3 mL) versetzt. Die Mischung wurde mittels Heißluftfön erhitzt und dabei das Dichlormethan vertrieben. Die restliche Mischung wurde eingeeengt und zwischen Dichlormethan und Natriumcarbonatlösung (10%ig) verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,50 ($C_{24}H_{25}N_5O_2$); MS (ESI): 416 ($M+H^+$). Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 213-215 °C.

1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

Eine Lösung von 2-Dimethylaminoethylamin in Dimethylformamid (1M, 2 mL) und 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (200 mg) wurde für 48

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

25

Stunden gerührt. Die Mischung wurde zwischen Dichlormethan und Natriumcarbonatlösung (10%ig) verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 178-180 °C.

5

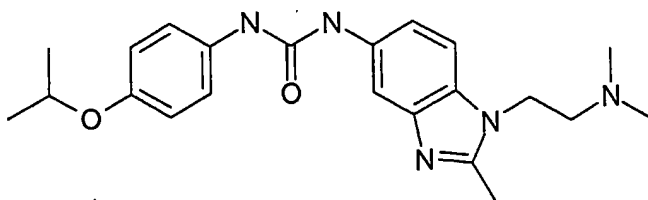
1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

Zu einer Lösung von 4-Phenoxyanilin (2 mmol) in Dimethylformamid (20 mL) wurde 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat (2,2 mmol) gegeben. Nach zwei Tagen wurde die Reaktionsmischung zwischen Dichlormethan und gesättigter Natriumcarbonatlösung
10 verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Dichlormethan 95:5) und anschließendes Umkristallisieren aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Schmelzpunkt: 174-176 °C.

15

Beispiel 5

1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff



20

1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff (75 mg) wurde wie im Beispiel 4 beschrieben mit Zinkstaub reduziert. Das Reaktionsprodukt wurde in Methanol gelöst und mit Triethylorthoacetat (0,5 mL) und Eisessig (0,2 mL) versetzt. Die Mischung wurde für 5 Minuten zum Rückfluß erhitzt.

25 Flüchtige Anteile wurden entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 (C₂₂H₂₉N₅O₂); MS (ESI): 396 (M+H⁺).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

26

1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-

isopropoxy-phenyl)-harnstoff und 2-Dimethylaminoethylamin erhalten. Die Verbindung

5 wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff

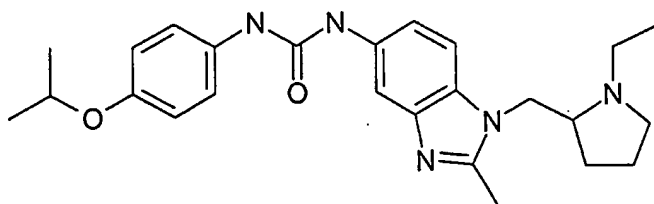
Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 aus 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat und 4-

Isopropoxyanilin erhalten. Schmelzpunkt: 170-172 °C.

10

Beispiel 6

1-[1-(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff



15 Die Verbindung wurde wie im Beispiel 5 beschrieben aus 1-{4-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-3-nitro-phenyl}-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 ($C_{25}H_{33}N_5O_2$); MS (ESI): 436 ($M+H^+$). Schmelzpunkt (Ethylacetat/Hexan): 185-187 °C.

20 1-{4-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-3-nitro-phenyl}-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff und 1-Ethyl-pyrrolidin-2-yl-methylamin hergestellt und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

25

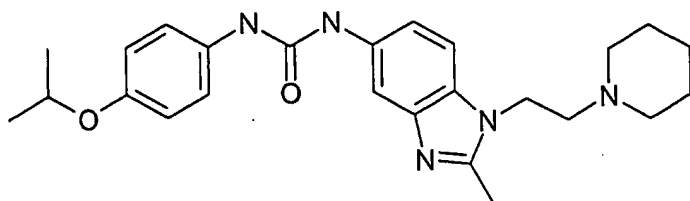
Beispiel 7

1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-[2-methyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-harnstoff

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

27



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 5 beschrieben aus 1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-
[3-nitro-4-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-harnstoff hergestellt. Man erhielt so
5 das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 ($C_{25}H_{33}N_5O_2$); MS (ESI): 436 ($M+H^+$).

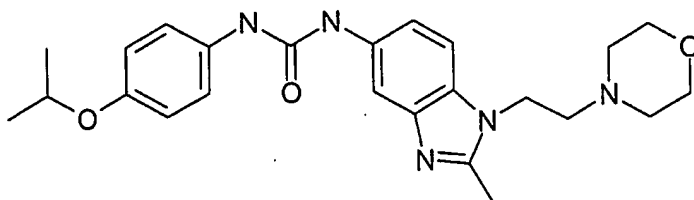
1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-[3-nitro-4-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-
(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff und 1-(2-Aminoethyl)piperidin hergestellt (60 °C, 4 h).

10 Schmelzpunkt (Ethylacetat): 157-159 °C.

Beispiel 8

1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-[2-methyl-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-benzimidazol-5-
yl]-harnstoff



15

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 5 beschrieben aus 1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-
[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-harnstoff hergestellt. Man erhielt so
das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,55 ($C_{24}H_{31}N_5O_3$); MS (ESI): 438 ($M+H^+$).

20 1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-
(4-isopropoxy-phenyl)-harnstoff und 1-(2-Aminoethyl)morpholin hergestellt (60 °C, 4
h). Schmelzpunkt (Ethylacetat): 191-193 °C.

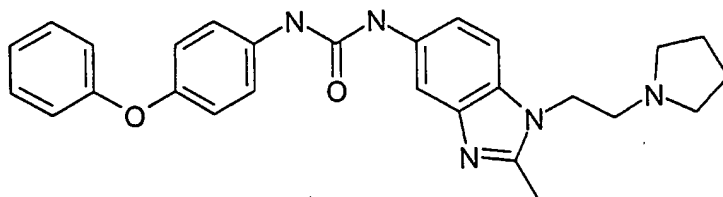
WO 03/015769

PCT/EP02/08686

28

Beispiel 9

1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-[2-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-harnstoff



5

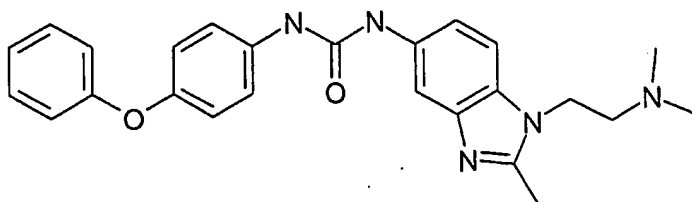
Die Verbindung wurde wie im Beispiel 5 beschrieben aus 1-[3-Nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,56 ($C_{27}H_{29}N_5O_2$); MS (ESI): 456 ($M+H^+$).

10 1-[3-Nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 1-(2-Aminoethyl)pyrrolidin hergestellt (60 °C, 5 h). Schmelzpunkt (Ethylacetat/Hexan): 179-181 °C.

15 Beispiel 10

1-[2-Methyl-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 5 beschrieben aus 1-[4-(2-Dimethylamino-

20 ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,53 ($C_{25}H_{27}N_5O_2$); MS (ESI): 430 ($M+H^+$).

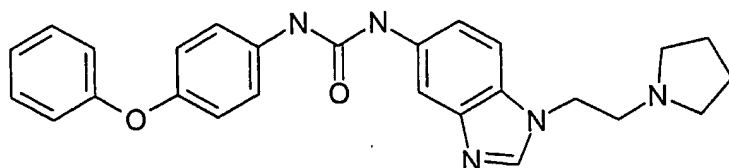
Beispiel 11

1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-harnstoff

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

29

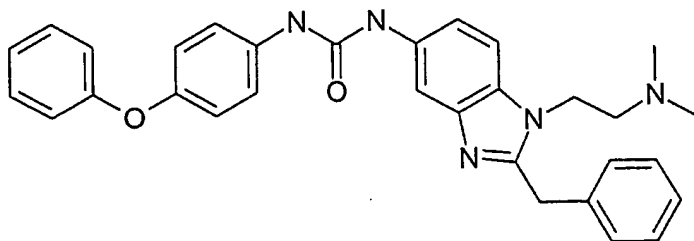


Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-[3-Nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff hergestellt. Man erhielt so das

5 Produkt mit dem Molekulargewicht 441,54 ($C_{26}H_{27}N_5O_2$); MS (ESI): 442 ($M+H^+$).

Beispiel 12

1-[2-Benzyl-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



10

1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (75 mg) wurde wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Das Rohprodukt wurde mit Phenyllessigsäure (0,33 mmol) aktiviert mit HATU (0,33 mmol) und Diisopropylamin

15 (0,7 mmol) in Dimethylformamid (1,5 mL) für drei Stunden behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan und Natriumcarbonatlösung (10%ig) verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Trifluoressigsäure (1 mL), Wasser (1 mL) und Acetonitril (0,5 mL) für fünf Minuten zum Rückfluß erhitzt. Flüchtige Anteile wurden evaporiert und der

20 Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 505,63 ($C_{31}H_{31}N_5O_2$); MS (ESI): 506 ($M+H^+$).

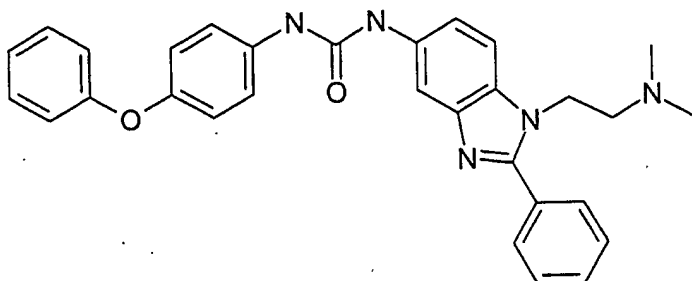
Beispiel 13

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

30

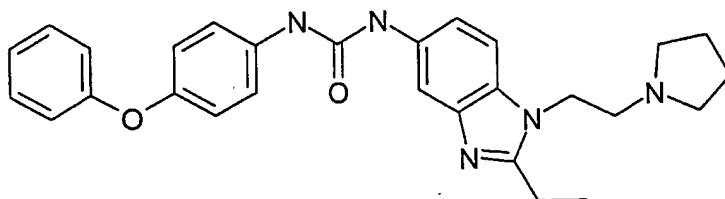
1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-phenyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



- 5 1-[4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (50 mg) wurde wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Nach Filtration über Kieselgur wurde das Filtrat mit Benzaldehyd (0,2 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumcarbonatlösung (10%ig) gewaschen, getrocknet und mit Mangandioxid (0,5 g) versetzt. Nach 15 Minuten wurde das anorganische Material abfiltriert und das
- 10 Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,60 ($C_{30}H_{29}N_5O_2$); MS (ESI): 492 ($M+H^+$).

Beispiel 14

- 15 1-[2-Ethyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



- 1-[4-(2-Pyrrolidino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff wurde
- 20 wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Das Rohprodukt wurde analog Beispiel 5 mit Triethylorthopropionat umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,59 ($C_{28}H_{31}N_5O_2$); MS (ESI): 470 ($M+H^+$).

WO 03/015769

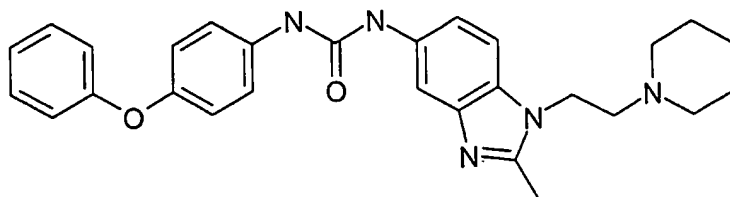
PCT/EP02/08686

31

Beispiel 15

1-[2-Methyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

5



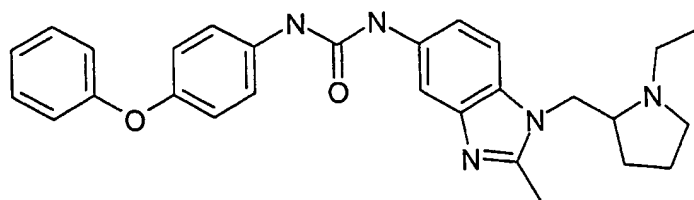
1-[2-Methyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff wurde wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Das Rohprodukt wurde wie
10 im Beispiel 5 beschrieben mit Triethylorthoacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,59 ($C_{28}H_{31}N_5O_2$); MS (ESI): 470 ($M+H^+$).

1-[2-Methyl-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 1-(2-Aminoethyl)piperidin hergestellt (60 °C, 4 h). Schmelzpunkt (Ethylacetat/Hexan): 163-165 °C.

20 Beispiel 16

1-[1-(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



WO 03/015769

PCT/EP02/08686

32

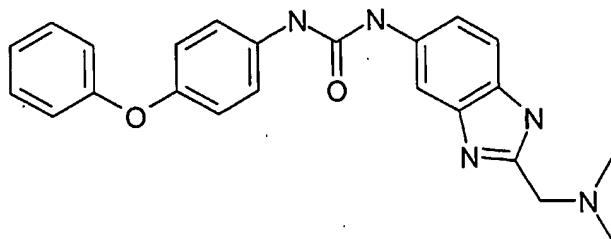
1-{4-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-3-nitro-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff wurde wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Das Rohprodukt wurde wie im Beispiel 5 beschrieben mit Triethylorthoacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wurde
5 durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,59 ($C_{28}H_{31}N_5O_2$); MS (ESI): 470 ($M+H^+$).

1-{4-[(1-Ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-3-nitro-phenyl}-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

10 Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und C-(1-Ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyamin hergestellt (60 °C, 4 h). Schmelzpunkt (Ethylacetat/Hexan): 129-132 °C.

Beispiel 17

15 1-(2-Dimethylaminomethyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



1-[4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (75 mg) wurde wie im Beispiel 4 beschrieben reduziert. Das Reduktionsprodukt wurde mit
20 Dimethylaminoessigsäure (1 mmol), HATU (1 mmol) und Diisopropylamin (2 mmol) in Dimethylformamid (3 mL) umgesetzt. Nach drei Stunden wurde die Mischung zwischen Ethylacetat und Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Zwischenprodukt (N-{2-Amino-5-[3-(4-phenoxy-phenyl)-
25 ureido]-phenyl}-2-dimethylamino-acetamid) mit dem Molekulargewicht 419,49 ($C_{23}H_{25}N_5O_3$); MS (ESI): 420 ($M+H^+$).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

33

Dieses Material wurde mit Pivalinsäure zum Rückfluß erhitzt und anschliessend flüchtige Anteile im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 401.47 ($C_{23}H_{23}N_5O_2$); MS (ESI): 402 ($M+H^+$).

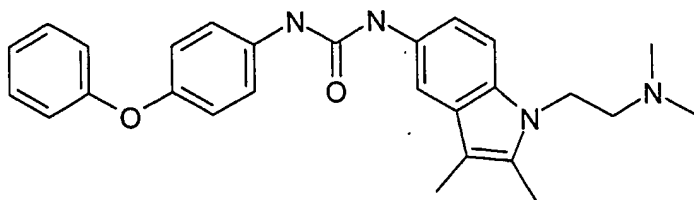
5

1-[4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-3-nitro-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff
Die Verbindung wurde wie im Beispiel 4 beschrieben aus 1-(4-Fluor-3-nitro-phenyl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 2,4-Dimethoxybenzylamin (60 °C, 12 h) hergestellt. Schmelzpunkt (Ethylacetat): 214-216 °C.

10

Beispiel 18

1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



15

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamin und 4-Phenoxyanilin hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 442,57 ($C_{27}H_{30}N_4O_3$); MS (ESI): 443 ($M+H^+$).

20

1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 durch Hydrierung von [2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-dimethyl-amin erhalten. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 231,34 ($C_{14}H_{21}N_3$); MS (ESI): 232 ($M+H^+$).

25

[2-(2,3-Dimethyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-dimethyl-amin

2,3-Dimethyl-5-nitro-1H-indol (1 g) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurden bei 0 °C mit Natriumhydrid (50%ig in Öl; 0,8 g) versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur

WO 03/015769

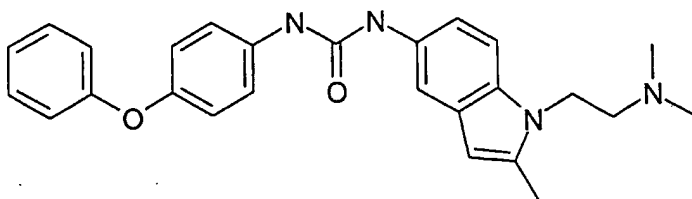
PCT/EP02/08686

34

wurde Dimethylaminoethylchlorid (Hydrochlorid; 1,1 g) zugesetzt und dann für zwei Stunden auf 65 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chormatographie an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 261,33 ($C_{14}H_{19}N_3O_2$); MS (ESI): 262 ($M+H^+$).

Beispiel 19

1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-hamstoff



10

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-ylamin und 4-Phenoxyanilin hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 428,54 ($C_{26}H_{28}N_4O_3$); MS (ESI): 428 ($M+H^+$).

15

1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-ylamin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben durch Hydrierung von [2-(2-Methyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-dimethyl-amin erhalten. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 217,32 ($C_{13}H_{19}N_3$); MS (ESI): 218 ($M+H^+$).

20

[2-(2-Methyl-5-nitro-indol-1-yl)-ethyl]-dimethyl-amin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 18 aus 2-Methyl-5-nitro-1H-indol und Dimethylaminoethylchlorid (Hydrochlorid) hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 247,30 ($C_{13}H_{17}N_3O_2$); MS (ESI): 248 ($M+H^+$).

25

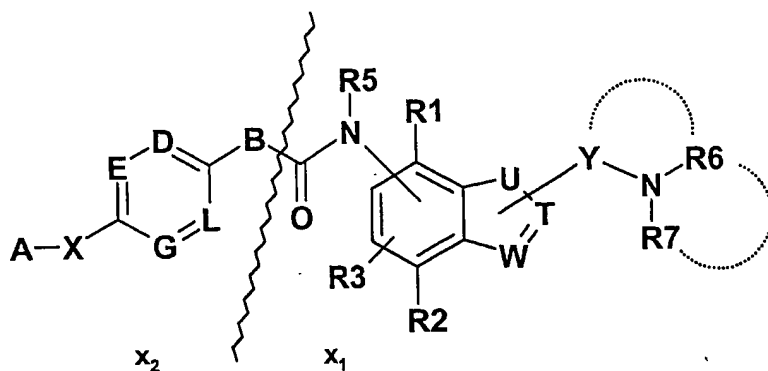
Tabelle 3:

Beispiele der Formel I

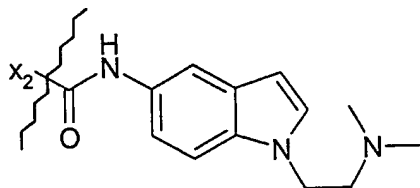
WO 03/015769

PCT/EP02/08686

35

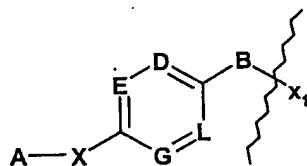


worin der Teil x_1 die Bedeutung



5

hat und x_2 die Bedeutung

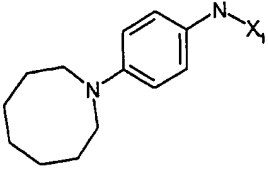
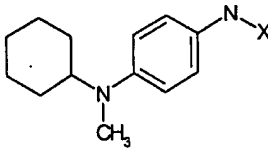
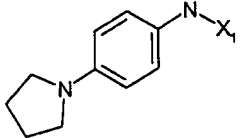
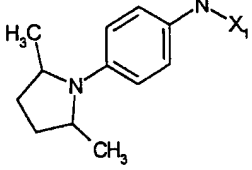
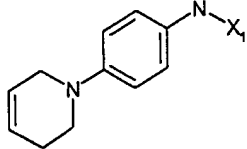
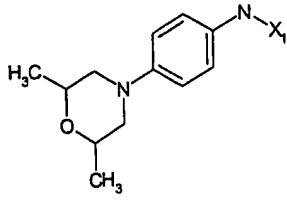


hat und x_2 in der nachfolgenden Tabelle in der Spalte, die mit "Anilin" bezeichnet ist,
10 wiedergegeben wird.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

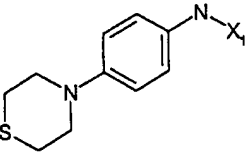
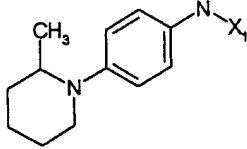
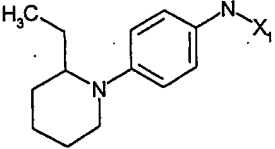
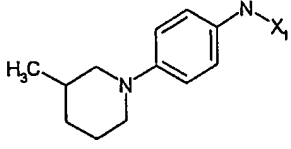
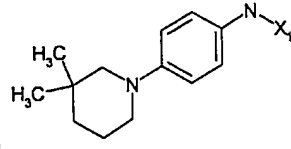
36

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
20	1-(4-Azocan-1-yl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C26H35N5O	433,60	434
21	1-[4-(Cyclohexylmethyl-amino)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C26H35N5O	433,60	434
22	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-harnstoff		C23H29N5O	391,52	392
23	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C25H33N5O	419,57	420
24	1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C24H29N5O	403,53	404
25	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-phenyl]-harnstoff		C25H33N5O2	435,57	436

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

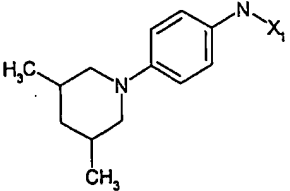
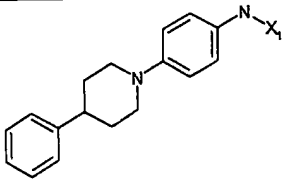
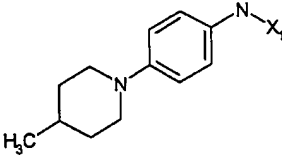
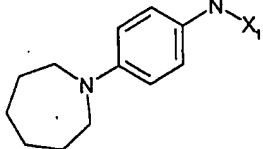
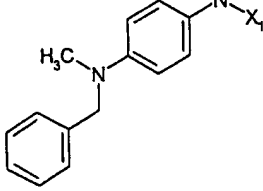
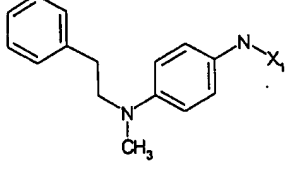
37

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
26	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-thiomorpholin-4-yl-phenyl)-harnstoff		C23H29N5OS	423,58	424
27	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-methyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C25H33N5O	419,57	420
28	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-ethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C26H35N5O	433,60	434
29	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3-methyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C25H33N5O	419,57	420
30	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3,3-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C26H35N5O	433,60	434

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

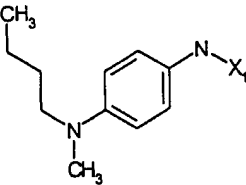
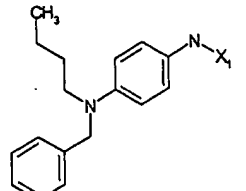
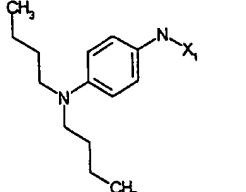
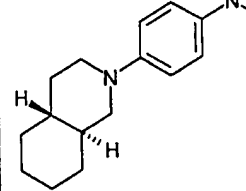
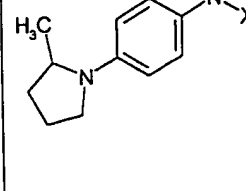
38

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
31	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O	433,60	434
32	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O	481,65	482
33	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O	419,57	420
34	1-(4-Azepan-1-yl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O	419,57	420
35	1-[4-(Benzyl-methyl-amino)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O	441,58	442
36	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(methyl-phenethyl-amino)-phenyl]-harnstoff		C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O	455,61	456

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

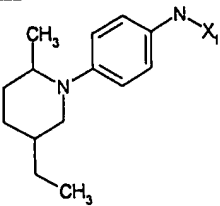
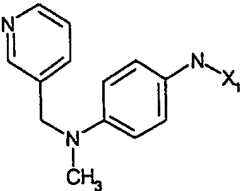
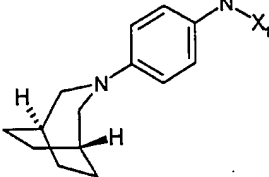
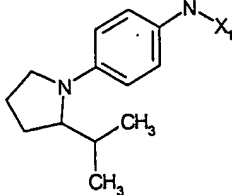
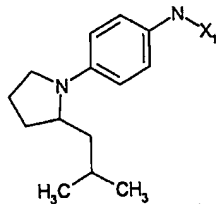
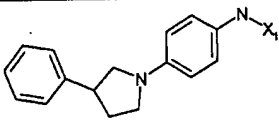
39

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
37	1-[4-(Butyl-methyl-amino)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C24H33N5O	407,56	408
38	1-[4-(Benzyl-butyl-amino)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C30H37N5O	483,66	484
39	1-(4-Dibutylamino-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C27H39N5O	449,64	450
40	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[(4aR,8aS)-4-(octahydro-isochinolin-2-yl)-phenyl]-harnstoff		C28H37N5O	459,64	460
41	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C24H31N5O	405,55	406

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

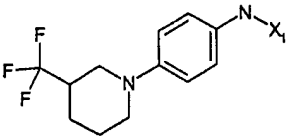
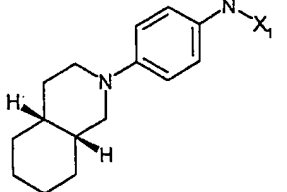
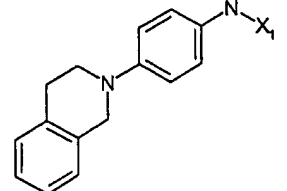
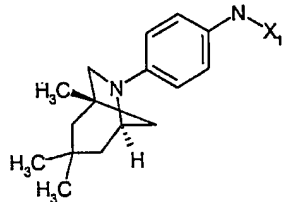
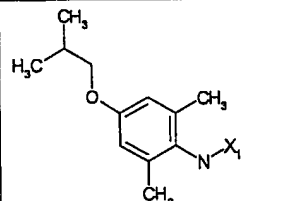
40

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
42	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(5-ethyl-2-methyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C27H37N5O	447,63	448
43	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(methyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-harnstoff		C26H30N6O	442,57	443
44	1-[4-(3-Aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C27H35N5O	445,61	446
45	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-isopropyl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C26H35N5O	433,60	434
46	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-isobutyl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C27H37N5O	447,63	448
47	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3-phenyl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C29H33N5O	467,62	468

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

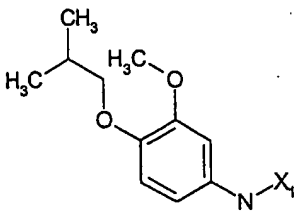
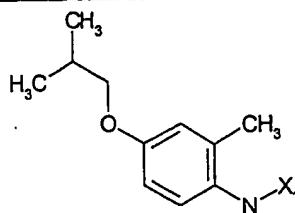
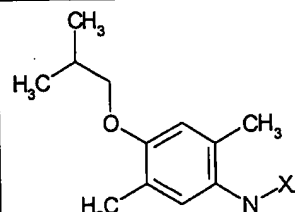
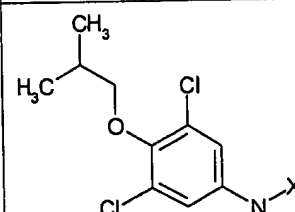
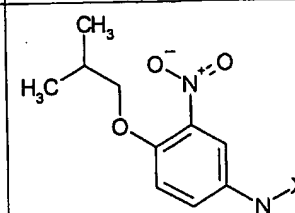
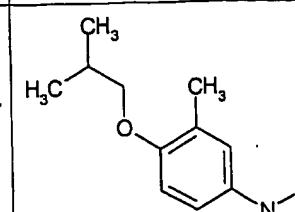
41

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
48	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₅ H ₃₀ F ₃ N ₅ O	473,55	474
49	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[(4aR,8aR)-4-(octahydroisochinolin-2-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₈ H ₃₇ N ₅ O	459,64	460
50	1-[4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O	453,59	454
51	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-((1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₉ H ₃₉ N ₅ O	473,67	474
52	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2,6-dimethyl-phenyl)-harnstoff		C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂	422,58	423

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

42

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
53	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-3-methoxy-phenyl)-harnstoff		C24H32N4O3	424,55	425
54	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2-methyl-phenyl)-harnstoff		C24H32N4O2	408,55	409
55	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2,5-dimethyl-phenyl)-harnstoff		C25H34N4O2	422,58	423
56	1-(3,5-Dichloro-4-isobutoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C23H28Cl2N4O	463,41	463
57	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-3-nitro-phenyl)-harnstoff		C23H29N5O4	439,52	440
58	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-3-methyl-phenyl)-harnstoff		C24H32N4O2	408,55	409

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

43

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
59	1-Benzyl-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-1-(4-isobutoxy-phenyl)-harnstoff		C30H36N4O2	484,65	485
60	1-(3-Chloro-4-isobutoxy-5-methyl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C24H31ClN4O2	442,99	443
61	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2-nitro-phenyl)-harnstoff		C23H29N5O4	439,52	440
62	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-harnstoff		C25H34N4O2	422,58	423
63	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(2-fluoro-4-isobutoxy-phenyl)-harnstoff		C23H29FN4O2	412,51	413

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

44

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
64	1-(3-Chloro-4-isobutoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	428,97	429
65	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(3-fluoro-4-isobutoxy-phenyl)-harnstoff		C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂	412,51	413
66	1-(2-Chloro-4-isobutoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	428,97	429
67	5-{3-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-ureido}-2-isobutoxy-benzoesäuremethyl ester		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₄	452,56	453
68	1-(3-Cyano-4-isobutoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂	419,53	420
69	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-3,5-dimethyl-phenyl)-harnstoff		C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂	422,58	423

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

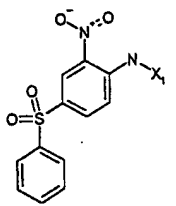
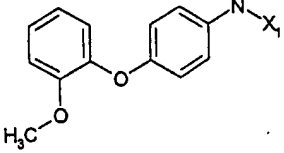
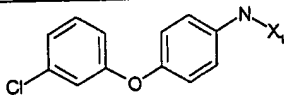
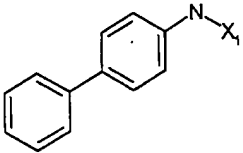
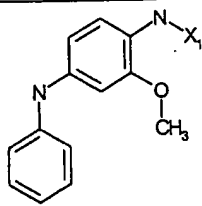
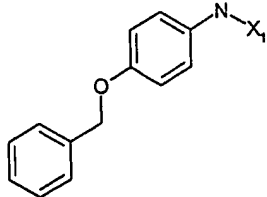
45

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
70	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff		C24H29F3N4O	462,52	463
71	1-(4-Butyl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C23H30N4O	378,52	379
72	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-isobutoxy-phenyl)-harnstoff		C23H30N4O2	394,52	395
73	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-harnstoff		C24H25N5O2	415,50	416
74	1-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C25H32N4O3	436,56	437

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

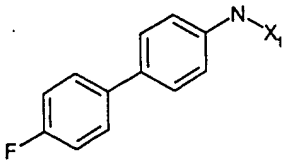
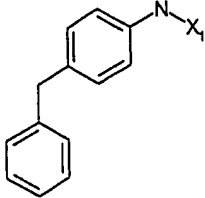
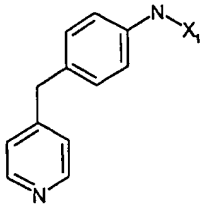
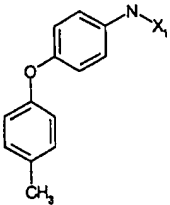
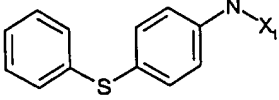
46

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
75	1-(4-Benzenesulfonyl-2-nitro-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₅ S	507,57	508
76	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(2-methoxy-phenoxy)-phenyl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃	444,54	445
77	1-[4-(3-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₂	448,96	449
78	1-Biphenyl-4-yl-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O	398,51	399
79	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(2-methoxy-4-phenylamino-phenyl)-harnstoff		C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂	443,55	444
80	1-(4-Benzylloxy-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂	428,54	429

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

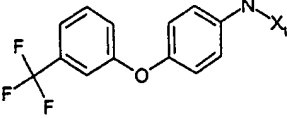
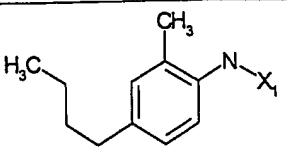
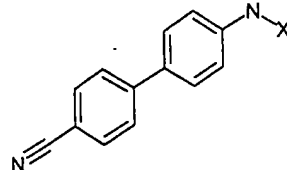
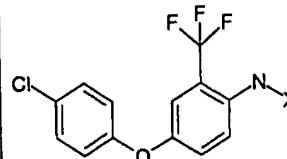
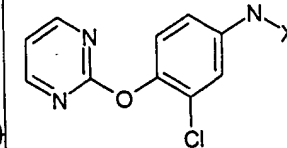
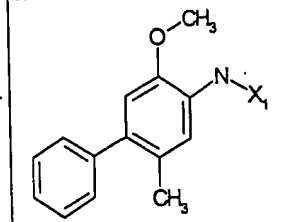
47

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
81	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-harnstoff		C ₂₅ H ₂₅ N ₄ O	416,50	417
82	1-(4-Benzyl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O	412,54	413
83	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-pyridin-4-ylmethyl-phenyl)-harnstoff		C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O	413,53	414
84	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-p-tolyloxy-phenyl)-harnstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂	428,54	429
85	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenylsulfanyl-phenyl)-harnstoff		C ₂₅ H ₂₆ N ₄ OS	430,58	431

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

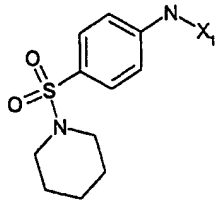
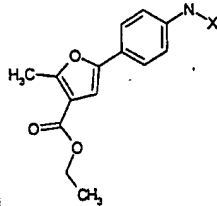
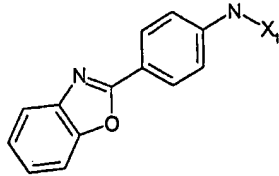
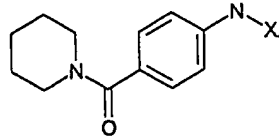
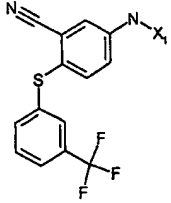
48

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
86	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O	482,51	483
87	1-(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O	392,55	393
88	1-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O	423,52	424
89	1-[4-(4-Chloro-phenoxy)-2-trifluoromethyl-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O	516,95	517
90	1-[3-Chloro-4-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	450,93	451
91	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(5-methoxy-2-methyl-biphenyl-4-yl)-harnstoff		C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂	442,57	443

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

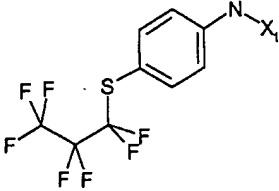
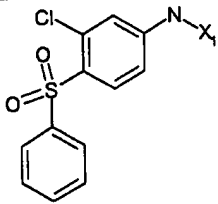
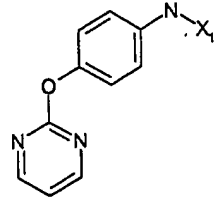
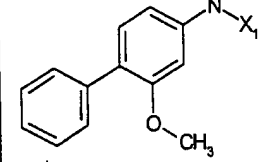
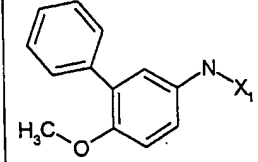
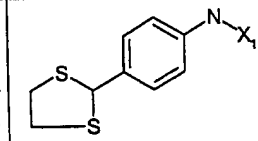
49

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
92	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	469,61	470
93	5-(4-{3-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-ureido}-phenyl)-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester		C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄	474,56	475
94	1-(4-Benzooxazol-2-yl-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₂	439,52	440
95	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(piperidine-1-carbonyl)-phenyl]-harnstoff		C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₂	433,56	434
96	1-[3-Cyano-4-(3-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C ₂₇ H ₂₄ F ₃ N ₅ O	523,58	524

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

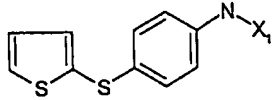
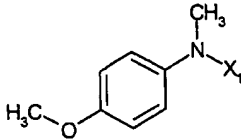
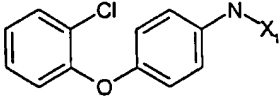
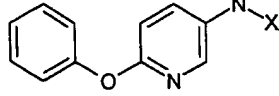
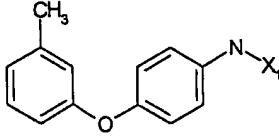
50

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
97	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-heptafluoropropylsulfanyl-phenyl)-harnstoff		C22H21F7N4O	522,49	523
98	1-(4-Benzenesulfonyl-3-chloro-phenyl)-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C25H25ClN4O3	497,02	497
99	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-harnstoff		C23H24N6O2	416,49	417
100	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(2-methoxy-biphenyl-4-yl)-harnstoff		C26H28N4O2	428,54	429
101	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(6-methoxy-biphenyl-3-yl)-harnstoff		C26H28N4O2	428,54	429
102	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-[1,3]dithiolan-2-yl-phenyl)-harnstoff		C22H26N4OS2	426,61	427

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

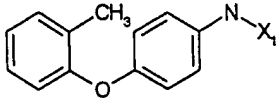
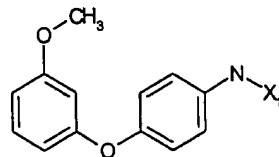
51

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
103	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(thiophen-2-ylsulfanyl)-phenyl]-harnstoff		C23H24N4OS2	436,60	437
104	3-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-harnstoff		C21H26N4O2	366,47	367
105	1-[4-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-harnstoff		C25H25ClN4O2	448,96	449
106	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-harnstoff		C24H25N5O2	415,50	416
107	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-m-tolyloxy-phenyl)-harnstoff		C26H28N4O2	428,54	429

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

52

Bei- spiel	Name	Anilin	Summen- formel	Mol.- gewicht	[M+H] ⁺
108	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-o-tolyloxy-phenyl)-hamstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂	428,54	429
109	1-[1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-3-[4-(3-methoxy-phenoxy)-phenyl]-hamstoff		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃	444,54	445

Der Molekülionenpeak ([M+H]⁺) wurde ESI-Massenspektren entnommen.

Die Beispiele 20 – 51 und 71 -109 wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt.

5

Synthese der Beispiele 52 – 70

- 1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-ylamin (0,25 mmol) in Dimethylformamid (1 mL) wurde bei 0 °C mit Carbonyldiimidazol (0,25 mmol) versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung wieder auf 0 °C gekühlt und das
- 10 entsprechende Aminophenol (0,25 mmol) zugesetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurden Cäsiumcarbonat (0,5 mmol) und Isobutyliodid (0,5 mmol) zugesetzt und für zwei Stunden auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionslösungen wurden filtriert und das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat (5%ig) und Natriumchloridlösung (5%ig) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Das
- 15 Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem in der Tabelle 3 angegebenen Molekulargewicht und dem angegebenen Molekülionenpeak im Massenspektrum.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

53

Vorstufen der Beispiele 20-51

Eine Mischung von 4-Fluor-nitrobenzol (0,35 mmol), Kaliumcarbonat (0,7 mmol), das entsprechende Amin und Dimethylformamid (1 mL) wurde für drei Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mit Natriumchloridlösung (5%ig)

- 5 gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt. Das als Rohprodukt erhaltene 4-Nitroanilin wurde in Eisessig (1 mL) gelöst und Zinkstaub (0,25 g) zugesetzt. Nach drei Stunden Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt, filtriert und das Filtrat mit Natriumchloridlösung (5%ig) gewaschen. Das Filtrat wurde getrocknet und eingeengt. Das als Rohprodukt
- 10 erhaltene 4-substituierte Anilin wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Folgende 4-Nitroaniline wurden hergestellt:

- 1-(4-Nitro-phenyl)-azocan
Cyclohexyl-methyl-(4-nitro-phenyl)-amin
1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin
- 15 2,5-Dimethyl-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin
1-(4-Nitro-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin
2,6-Dimethyl-4-(4-nitro-phenyl)-morpholin
4-(4-Nitro-phenyl)-thiomorpholin
2-Methyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
- 20 2-Ethyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
3-Methyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
3,3-Dimethyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
3,5-Dimethyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
1-(4-Nitro-phenyl)-4-phenyl-piperidin
- 25 4-Methyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
2-(4-Nitro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
1-(4-Nitro-phenyl)-azepan
Benzyl-methyl-(4-nitro-phenyl)-amin
Methyl-(4-nitro-phenyl)-phenethyl-amin
- 30 Butyl-methyl-(4-nitro-phenyl)-amin
Benzyl-butyl-(4-nitro-phenyl)-amin
Dibutyl-(4-nitro-phenyl)-amin

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

54

- (4aR,8aS)-2-(4-Nitro-phenyl)-decahydro-isochinolin
2-Methyl-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin
5-Ethyl-2-methyl-1-(4-nitro-phenyl)-piperidin
Methyl-(4-nitro-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl-amin
5 3-(4-Nitro-phenyl)-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonan
2-Isopropyl-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin
2-Isobutyl-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin
1-(4-Nitro-phenyl)-3-phenyl-pyrrolidin
1-(4-Nitro-phenyl)-3-trifluormethyl-piperidin
10 (4aR,8aR)-2-(4-Nitro-phenyl)-decahydro-isochinolin
(1S,5R)-1,3,3-Trimethyl-6-(4-nitro-phenyl)-6-aza-bicyclo[3.2.1]octan
Alle oben aufgeführten 4-Nitroaniline zeigten den erwarteten Molekülonenpeak im
ESI-Massenspektrum.

- 15 Folgende 4-substituierte Aniline wurden hergestellt:

- 4-Azocan-1-yl-phenylamin
N-Cyclohexyl-N-methyl-benzol-1,4-diamin
4-Pyrrolidin-1-yl-phenylamin
4-(2,5-Dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin
20 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-phenylamin
4-(2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-phenylamin
4-Thiomorpholin-4-yl-phenylamin
4-(2-Methyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
4-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
25 4-(3-Methyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
4-(3,3-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
4-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
30 4-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-phenylamin
4-Azepan-1-yl-phenylamin
N-Benzyl-N-methyl-benzol-1,4-diamin

WO 03/015769

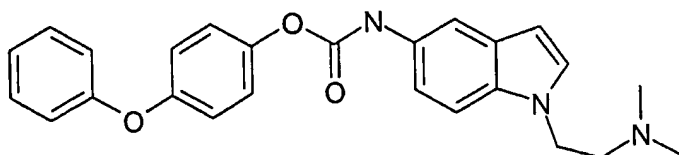
PCT/EP02/08686

55

- N-Methyl-N-phenethyl-benzol-1,4-diamin
 N-Butyl-N-methyl-benzol-1,4-diamin
 N-Benzyl-N-butyl-benzol-1,4-diamin
 N,N-Dibutyl-benzol-1,4-diamin
 5 (4aR,8aS)-4-(Octahydro-isochinolin-2-yl)-phenylamin
 4-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin
 4-(5-Ethyl-2-methyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
 N-Methyl-N-pyridin-3-ylmethyl-benzol-1,4-diamin
 4-((1S,5R)-1,3,3-Trimethyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-phenylamin
 10 4-(3-Aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl)-phenylamin
 4-(2-Isopropyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin
 4-(2-Isobutyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin
 4-(3-Phenyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin
 4-(3-Trifluormethyl-piperidin-1-yl)-phenylamin
 15 (4aR,8aR)-4-(Octahydro-isochinolin-2-yl)-phenylamin.
 Alle oben aufgeführten 4-substituierten Aniline zeigten den erwarteten Molekülionenpeak im ESI-Massenspektrum.

Beispiel 110

- 20 [1-(2-Dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-yl]-carbaminsäure-4-phenoxy-phenylester



Die Verbindung wurde analog Beispiel 1 durch Reaktion des durch Carbonyl-diimidazol aktivierten Indolamins mit deprotoniertem 4-Phenoxyphenol hergestellt.

Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,50 ($C_{25}H_{25}N_3O_3$); MS (ESI):

- 25 416 ($M+H^+$).

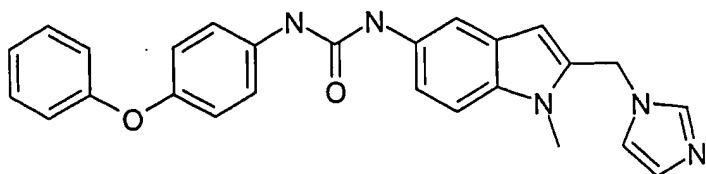
Beispiel 111

1-(2-Imidazol-1-ylmethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

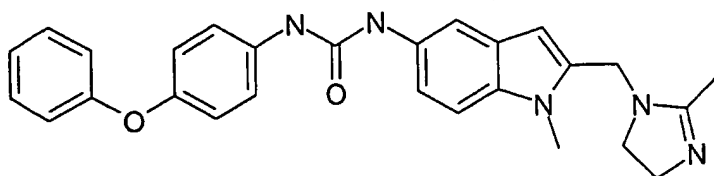
56



- 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (0,2 g) und Triethylamin (0,16 mL) in Dichlormethan (4 mL) wurden bei 0 °C mit Mesylchlorid (47 µL) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Imidazol (185 mg) zugesetzt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionslösung mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,51 ($C_{26}H_{23}N_5O_2$); MS (ESI): 438 ($M+H^+$).
- 10 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (5-Amino-1-methyl-1H-indol-2-yl)-methanol wurde wie im Beispiel 1 beschrieben mit 4-Phenoxyanilin und Carbonyldiimidazol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 387,44 ($C_{23}H_{21}N_3O_3$); MS (ESI): 388 ($M+H^+$).
- 15 (5-Amino-1-methyl-1H-indol-2-yl)-methanol (1-Methyl-5-nitro-1H-indol-2-yl)-methanol wurde wie im Beispiel 3 beschrieben hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 176,22 ($C_{10}H_{12}N_2O$); MS (ESI): 177 ($M+H^+$).

20 Beispiel 112

1-[1-Methyl-2-(2-methyl-4,5-dihydro-imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 2-Methyl-4,5-dihydro-

WO 03/015769

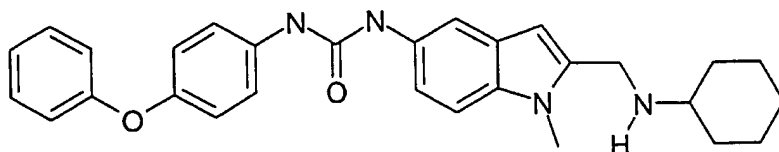
PCT/EP02/08686

57

imidazol hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 453,55 ($C_{27}H_{27}N_5O_2$); MS (ESI): 454 ($M+H^+$).

Beispiel 113

- 5 1-(2-Cyclohexylaminomethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

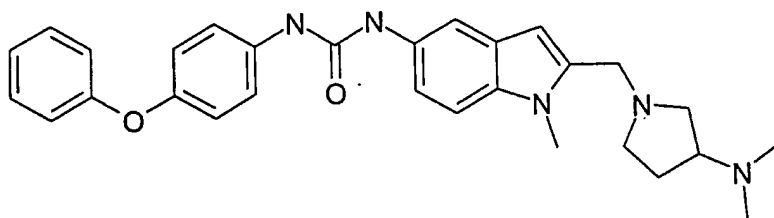


Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und Cyclohexylamin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 468,60 ($C_{29}H_{32}N_4O_2$); MS (ESI):

- 10 469 ($M+H^+$).

Beispiel 114

- 1-[2-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-methyl-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



15

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 3-Dimethylamino-pyrrolidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 483,62 ($C_{29}H_{33}N_5O_2$); MS (ESI): 484 ($M+H^+$).

20

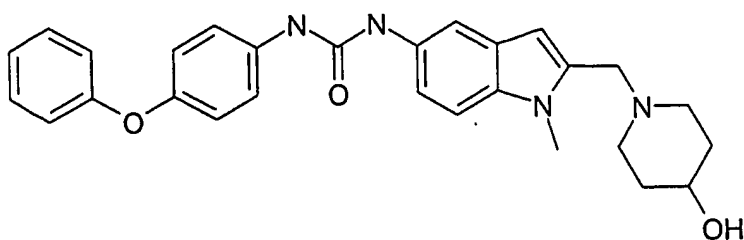
Beispiel 115

- 1-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

58

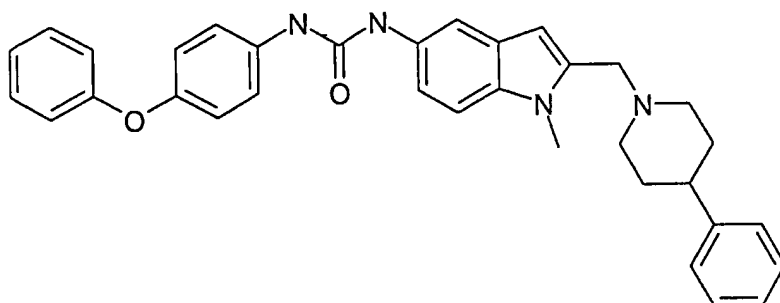


Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 4-Hydroxy-piperidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 470,58

5 (C₂₈H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 471 (M+H⁺).

Beispiel 116

1-[1-Methyl-2-(4-phenyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



10

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und 4-Phenylpiperidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 530,68

(C₃₄H₃₄N₄O₂); MS (ESI): 531 (M+H⁺).

15

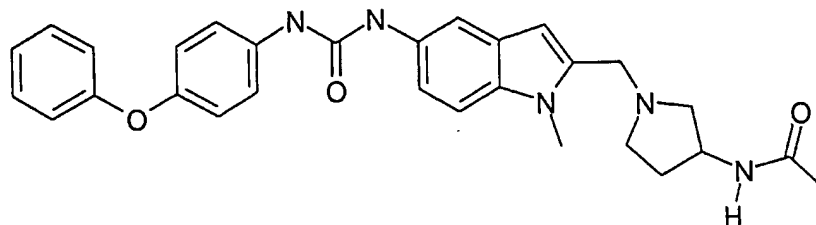
Beispiel 117

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

59

N-(1-{1-Methyl-5-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-1H-indol-2-ylmethyl}-pyrrolidin-3-yl)-

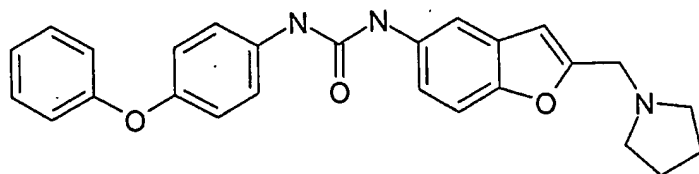


acetamid

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 111 beschrieben aus 1-(2-Hydroxymethyl-1-methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff und Pyrrolidin-3-yl-acetamid
5 hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 497,60 ($C_{29}H_{31}N_5O_3$); MS (ESI): 498 ($M+H^+$).

Beispiel 118

1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzofuran-5-yl)-harnstoff



10

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzofuran-5-ylamin und 4-Phenoxyanilin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 427,51 ($C_{26}H_{25}N_3O_3$); MS (ESI): 428 ($M+H^+$).

15 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzofuran-5-ylamin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben durch Hydrierung von 1-(5-Nitro-benzofuran-2-ylmethyl)-pyrrolidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 216,29 ($C_{13}H_{16}N_2O$); MS (ESI): 217 ($M+H^+$).

20 1-(5-Nitro-benzofuran-2-ylmethyl)-pyrrolidin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben aus (5-Nitro-benzofuran-2-yl)-methanol hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 246,27 ($C_{13}H_{14}N_2O_3$); MS (ESI): 247 ($M+H^+$).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

60

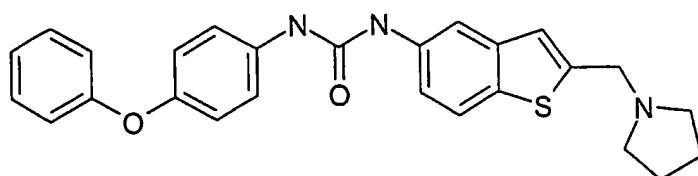
(5-Nitro-benzofuran-2-yl)-methanol

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben durch Reduktion von 5-Nitro-benzofuran-2-carbonsäuremethylester hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,16 ($C_9H_7NO_4$); MS (ESI): 194 ($M+H^+$).

5

Beispiel 119

1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-harnstoff



Die Verbindung wurde wie im Beispiel 1 beschrieben aus 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-
10 benzo[b]thiophen-5-ylamin und 4-Phenoxyanilin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 443,57 ($C_{26}H_{25}N_3O_2S$); MS (ESI): 444 ($M+H^+$).

2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzo[b]thiophen-5-ylamin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben durch Hydrierung von 1-(5-Nitro-
15 benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-pyrrolidin hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 232,35 ($C_{13}H_{16}N_2S$); MS (ESI): 233 ($M+H^+$).

1-(5-Nitro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-pyrrolidin

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben aus (5-Nitro-benzo[b]thiophen-2-
20 yl)-methanol hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 262,33 ($C_{13}H_{14}N_2O_2S$); MS (ESI): 263 ($M+H^+$).

(5-Nitro-benzo[b]thiophen-2-yl)-methanol

Die Verbindung wurde wie im Beispiel 3 beschrieben durch Reduktion von 5-Nitro-
25 benzo[b]thiophene-2-carbonsäuremethylester hergestellt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 209,23 ($C_9H_7NO_3S$); MS (ESI): 210 ($M+H^+$).

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

61

Generell wurden alle beschriebenen basischen Verbindungen entweder als freie Base erhalten oder in Form eines Salzes einer der folgenden Säuren: Ameisensäure, Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff.

5

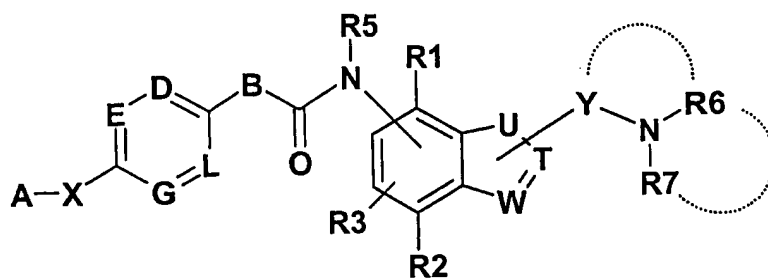
WO 03/015769

PCT/EP02/08686

62

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5

I

worin bedeuten

10 A (C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;
 3-12 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein oder mehrere
 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12
 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN,
 (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₃₇)(R₃₈), N(R₃₉)(R₄₀), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 15 S-(C₁-C₆)-Alkyl, oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

X eine Bindung, C(R₈)(R₉), C(OR₁₀)(R₁₁), O, N(R₁₂), S, SO, SO₂, CO;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

20

D N, C(R₄₁);

E N, C(R₄₂);

25 G N, C(R₄₃);

L N, C(R₄₄);

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

63

- R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander
H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
Alkoxyalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-
5 Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-
Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl, -O-(C₀-C₈)-Alkyl, Aryl, S-Aryl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21),
ein 5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen;
- 10 R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,
- oder R13 und R14 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-
15 Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;
- R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,
oder R15 und R16 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-
20 Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;
- R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- 25 B N(R24), O;
- R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- W N, C(R25);

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

64

- R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, eine Bindung zu Y;
- T N, C(R26);
- 5 R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, eine Bindung zu Y;
- U O, S, N(R27), -C(R30)=N-, -N=C(R31)-;
- 10 R27, R30, R31 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;
- Y (C₁-C₈)-Alkylen, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O, S, SO, SO₂, C(R32)(R33), CO, C(R34)(OR35) oder N(R36) ersetzt sein können;
- 15 R32, R33, R34, R35, R36 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- 20 oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-8 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O, N oder S ersetzt sein können und der 3-8 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl,
- 25 CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;
- R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

65

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

- A (C₂-C₇)-Alkyl, (C₀-C₃)-Alkylen-Aryl;
 5 4-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 4-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), O-(C₁-C₆)-Alkyl, oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;
- 10 X eine Bindung, C(R8)(R9), O, N(R12), S, SO₂;
- R8, R9, R12 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 D N, C(R41);
- E N, C(R42);
- G N, C(R43);
- 20 L N, C(R44);
 wobei die Gesamtzahl der durch D, E, G und L definierten Stickstoffatome 0, 1 oder 2 beträgt;
- 25 R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander
 H, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, -O-(C₀-C₃)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21);
- 30 R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

66

oder R13 und R14 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

5 R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,
oder R15 und R16 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, wobei im Falle des 6-Rings eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann;

10 R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

B N(R24), O;

15

R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

20 W N, C(R25);

R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

T C(R26);

25

R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, eine Bindung zu Y;

U O, S, N(R27), -N=C(R31)-;

30 R27, R31 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

67

Y (C₁-C₄)-Alkylen, worin ein Kohlenstoffatom durch SO₂, C(R32)(R33), CO oder N(R36) ersetzt sein kann;

R32, R33, R36 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

5

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-7 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O, N oder S ersetzt sein können und der 4-7 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

15 R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A (C₃-C₇)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl;
 25 5-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der 0, 1 oder 2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 5-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

30 X eine Bindung, C(R8)(R9), O, N(R12);

R8, R9, R12 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

68

- D N, C(R41);
- E N, C(R42);
- 5 G N, C(R43);
- L N, C(R44);
wobei die Gesamtzahl der durch D, E, G und L definierten
10 Stickstoffatome 0 oder 1 beträgt;
- R1, R2, R3, R41, R42, R43, R44 unabhängig voneinander
H, F, Cl, CF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, -O-(C₀-C₃)-Alkylen-Aryl, N(R13)(R14), COO-(C₁-C₆)-
15 Alkyl, CON(R15)(R16), N(R17)CO(R18), N(R19)SO₂(R20), CO(R21);
- R13, R14 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,
- R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl,
- 20 R17, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R18, R20, R21 unabhängig voneinander (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- 25 B N(R24);
- R24 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R5 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 W N, C(R25);

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

69

- R25 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- T C(R26);
- 5 R26 H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;
- U O, S, N(R27);
- R27 H, (C₁-C₆)-Alkyl, eine Bindung zu Y;
- 10 Y (C₁-C₃)-Alkyl, worin ein Kohlenstoffatom durch SO₂, C(R32)(R33) oder CO ersetzt sein kann;
- R32, R33 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;
- 15 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl,
- oder R6 und Y oder R6 und R7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie
20 gebunden sind, einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, worin ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O oder N ersetzt sein können und der 5 oder 6 gliedrige Ring weitere Substituenten wie (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R37)(R38), N(R39)(R40), OH oder NHCO(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;
- 25 R37, R38, R39, R40 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 30 4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

WO 03/015769

PCT/EP02/08686

70

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.
- 5 6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 10 7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
- 15 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 20 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
- 25 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-Application No

PCT/EP 02/08686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 A61K31/4184 C07D209/08 C07D403/06 C07D235/06
 C07D235/08 C07D401/06 C07D413/06 C07D403/12 C07D401/12
 C07D413/12 C07D417/12 C07D409/12 C07D405/06 C07D409/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 31086 A (GASTER LARAMIE MARY ; SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB)) 24 June 1999 (1999-06-24) claims page 37; example 17	1-5,8-10
P,X	EP 1 170 288 A (SERVIER LAB) 9 January 2002 (2002-01-09) claims page 18; example 19 page 19; examples 20-22	1-5,8-10
A	WO 97 28137 A (PATCHETT ARTHUR A ; BERGER JOEL P (US); ADAMS ALAN D (US); FITCH KE) 7 August 1997 (1997-08-07) claims examples	1-10
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 E earlier document but published on or after the international filing date
 L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of mailing of the international search report

28/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 02/08686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) claims examples -----	1-10
A	WO 98 47868 A (GASTER LARAMIE MARY ; WYMAN PAUL ADRIAN (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 29 October 1998 (1998-10-29) claims page 17; example 11 page 18; example 12 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter Application No

PCT/EP 02/08686

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931086	A	24-06-1999	CA 2313125 A1 WO 9931086 A1 EP 1047691 A1 JP 2002508366 T	24-06-1999 24-06-1999 02-11-2000 19-03-2002
EP 1170288	A	09-01-2002	FR 2810979 A1 AU 5414401 A BR 0102607 A CN 1337395 A EP 1170288 A2 HU 0102723 A2 JP 2002037778 A NO 20013254 A NZ 512658 A PL 348392 A1 US 2002025965 A1	04-01-2002 03-01-2002 28-05-2002 27-02-2002 09-01-2002 28-03-2002 06-02-2002 31-12-2001 25-10-2002 02-01-2002 28-02-2002
WO 9728137	A	07-08-1997	AU 708055 B2 AU 1856397 A AU 1856997 A EP 0882029 A1 JP 2002503203 T WO 9728137 A1 WO 9728149 A1 US 6090836 A ZA 9700824 A	29-07-1999 22-08-1997 22-08-1997 09-12-1998 29-01-2002 07-08-1997 07-08-1997 18-07-2000 30-10-1998
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1 AU 6231801 A WO 0194300 A1 US 2002151586 A1	10-10-2002 17-12-2001 13-12-2001 17-10-2002
WO 9847868	A	29-10-1998	WO 9847868 A1	29-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08686

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	A61K31/4045	A61K31/4184	C07D209/08	C07D403/06	C07D235/06
	C07D235/08	C07D401/06	C07D413/06	C07D403/12	C07D401/12
	C07D413/12	C07D417/12	C07D409/12	C07D405/06	C07D409/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 99 31086 A (GASTER LARAMIE MARY ; SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB)) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Ansprüche Seite 37; Beispiel 17 ---	1-5,8-10
P, X	EP 1 170 288 A (SERVIER LAB) 9. Januar 2002 (2002-01-09) Ansprüche Seite 18; Beispiel 19 Seite 19; Beispiele 20-22 ---	1-5,8-10
A	WO 97 28137 A (PATCHETT ARTHUR A ; BERGER JOEL P (US); ADAMS ALAN D (US); FITCH KE) 7. August 1997 (1997-08-07) Ansprüche Beispiele ---	1-10
	---	---

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 02/08686

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche Beispiele ---	1-10
A	WO 98 47868 A (GASTER LARAMIE MARY ;WYMAN PAUL ADRIAN (GB); SMITHKLINE BEECHAM PL) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) Ansprüche Seite 17; Beispiel 11 Seite 18; Beispiel 12 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08686

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9931086	A	24-06-1999	CA 2313125 A1	24-06-1999
			WO 9931086 A1	24-06-1999
			EP 1047691 A1	02-11-2000
			JP 2002508366 T	19-03-2002
EP 1170288	A	09-01-2002	FR 2810979 A1	04-01-2002
			AU 5414401 A	03-01-2002
			BR 0102607 A	28-05-2002
			CN 1337395 A	27-02-2002
			EP 1170288 A2	09-01-2002
			HU 0102723 A2	28-03-2002
			JP 2002037778 A	06-02-2002
			NO 20013254 A	31-12-2001
			NZ 512658 A	25-10-2002
			PL 348392 A1	02-01-2002
			US 2002025965 A1	28-02-2002
WO 9728137	A	07-08-1997	AU 708055 B2	29-07-1999
			AU 1856397 A	22-08-1997
			AU 1856997 A	22-08-1997
			EP 0882029 A1	09-12-1998
			JP 2002503203 T	29-01-2002
			WO 9728137 A1	07-08-1997
			WO 9728149 A1	07-08-1997
			US 6090836 A	18-07-2000
			ZA 9700824 A	30-10-1998
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AU 6231801 A	17-12-2001
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			US 2002151586 A1	17-10-2002
WO 9847868	A	29-10-1998	WO 9847868 A1	29-10-1998